关于 NK 细胞治疗前列腺癌的文献计量学分析

蒋玲珑 [1,2] 张媛 [1,2] 沈宇炜 [2] 潘嘉伟 [2] 孙阳洋 [2] 朱俊栋 [2] 范敏 [2] 史剑 [2▲]

1 苏州大学附属第三医院 泌尿外科，常州 213000

2 苏州大学苏州医学院， 苏州 215000

中图分类号：R737

[基金项目]常州市卫健委重大项目:ZD202209,常州市应用基础研究项目:CJ20220203，江苏省自然科学基金（面上）项目：BK20231188

[作者简介] 蒋玲珑（2005.8-），女，苏州大学苏州医学院本科生，研究方向：泌尿系统肿瘤免疫治疗

[通讯作者] 史剑（1987-），男，硕士，助理研究员，研究方向：泌尿系统肿瘤免疫治疗

[摘要]目的 利用 Citespace 和 VOS viewer 等软件对 NK 细胞治疗前列腺癌研究领域进行可视化分析，探索近十年该领域的研究热点和研究趋势。

方法 基于 Web of science 核心数据库、中国知网（CNKI）数据库、万方数据知识服务平台收录的相关中文文献，通过 CiteSpace、VOS viewer 和 Bibliometric 网站对近十年来（2014-2023 年）发表文章的年度分布、国家、作者、机构、期刊和关键词等进行可视化分析，探讨该研究领域的热点情况和趋势。

结果 检索得到中文文献 166 篇，英文文献 380 篇，总体发布趋势略显波动，大致呈增长趋势。根据统计结果，英文发文量最高的国家是美国。中文文献发文量排名最高的作者是王婷，英文文献发文量前最高的作者是 Moretta, Alessandro。中文文献发文量前三位的机构为山东大学、郑州大学、安徽医科大学；英文文献发文量前三的机构分别是美国癌症研究所、华盛顿大学、伦敦国王学院。剔除中英文检索词后，中文文献前三位高频关键词为巨噬细胞、放射疗法、细胞凋亡；英文文献前三位高频关键词为 dendritic cells、immunotherapy 和 tumor microenvironment。关键词、突现词分析可见 NK 细胞治疗前列腺癌领域的研究热点为免疫细胞与 NK 细胞的联合治疗，肿瘤微环境对 NK 细胞的抑制性作用，提高 NK 细胞的增殖能力和细胞毒性。

关键词 NK 细胞; 前列腺癌; 文献计量学; VOS viewer; CiteSpace

A Bibliometric Analysis of Literature on NK Cells and Prostate Cancer Therapy

JIANG Linglong[1,2] ZHANG Yuan[1,2] SHEN Yuwei[2] PAN Jiawei[2] SUN Yangyang[2] ZHU Jundong[2] FAN Min[3] SHI Jian[3▲]

1 Suzhou Medical College of Soochow University, Suzhou 215000

2 Department of Urology, The Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou 213000

[Abstract] Objective To conduct a visual analysis of the field of NK cell therapy for prostate cancer research using software such as CiteSpace and VOS viewer, exploring the research hotspots and trends in the field of NK cells for prostate cancer over the past decade.

项目基金：常州市卫健委重大项目:ZD202209,常州市应用基础研究项目:CJ20220203，江苏省自然科学基金（面上）项目：BK20231188

通讯作者：史剑，电子信箱：shijian201205@163.com

Methods Based on the core databases of Web of Science, the China National Knowledge Infrastructure (CNKI) database, and the Wanfang Data Knowledge Service Platform, relevant Chinese literature collected from these sources is analyzed visually using CiteSpace, VOS viewer, and the Bibliometric website. The analysis covers the annual distribution, countries, authors, institutions, journals, and keywords of articles published over the past decade (2014-2023) to explore the hot topics and trends in this research field.

Results A search yielded 166 Chinese-language articles and 380 English-language articles, with an overall publication trend that is slightly fluctuating but generally increasing. According to the statistical results, the United States has the highest number of English-language publications. The top one author in terms of Chinese-language publications is Wang ting. For English-language publications, the top one author is Moretta, Alessandro. The top three institutions for Chinese-language publications are Shandong University, Zhengzhou University, Anhui Medical University; the top three institutions for English-language publications are the American Cancer Society, the University of Washington, King's College London. After excluding Chinese and English search terms, the top three high-frequency keywords in Chinese-language articles are macrophages, radiotherapy, and apoptosis; in English-language articles, the top three high-frequency keywords are dendritic cells, immunotherapy, and tumor microenvironment. Analysis of keywords and emerging terms reveals that the research hotspots in the field of NK cell therapy for prostate cancer include the combination therapy of immune cells with NK cells, the inhibitory effect of the tumor microenvironment on NK cells, and enhancing the proliferative capacity and cytotoxicity of NK cells.

[Key words] NK cells, prostate cancer; bibliometrics; VOS viewer; CiteSpace

前言 根据世界卫生组织（WHO）的数据，前列腺癌的发病率位居男性恶性肿瘤的第二位[1-2]。在前列腺癌的检测上，目前的主要方式有前列腺特异性抗原检测(PSA)[3]等，治疗手段包括前列腺切除术等[4]。自然杀伤细胞，简称 NK 细胞，是一种先天性淋巴细胞。它们具有识别并消灭被病毒感染的细胞、癌细胞以及外来细胞能力[5]。NK 细胞近十年来是前列腺癌免疫治疗的研究热点，它具有杀死肿瘤细胞的能力，同时也能够迅速释放多种细胞因子和趋化因子，募集其他免疫细胞或促进 T 细胞和 B 细胞的适应性免疫反应[6]。本研究通过应用 Citespace 和 VOS viewer 工具，对 NK 细胞在前列腺癌治疗领域的相关文献进行了共现、聚类和突显分析，旨在为后续研究提供方向性的参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本次研究中文文献以中国知网、万方数据知识服务平台为数据来源，英文文献以 Web of Science 核心数据库为数据来源，检索 2014 年至 2023 年的中英文文献，下载所有文献信息保存作为数据来源。

1.2 检索策略

中国知网以及维普网采用主题检索策略，以中国知网为例：SU=（前列腺癌 OR 前列腺恶性肿瘤 OR 前列腺根治术）AND SU=（NK 细胞 OR 自然杀伤细胞）；时间跨度：2014-2023 年；语言：中文；导出类型：Ref Works。Web of Science 核心数据库的检索式为#1 TS=(“NK cell” OR “natural killer cells” OR “NK lymphocyte” OR “NK cell subset”) AND #2 TS=(“prostatic cancer” OR “prostatic carcinoma” OR “prostatic adenocarcinoma” OR “prostate tumor” OR “prostatic malignancy” OR “prostatic neoplasm”); 时间跨度：2014-2023 年;类型：Article；语种：English; 索引：SCI-EXPANDED；导出类型：Full Record and Cited References。

1.3 统计学方法

将检索得到的英文文献以“Tab Delimited File”格式导出，并导入 Bibliometric 网站对文献年度总量和分国家总量进行可视化分析。将中英文文献以 refworks 格式导出导入 CiteSpace 进行去重和可视化分析。对于国家、机构、作者、关键词、期刊等对象进行数据挖掘和分析，可视化呈现该领域的总趋势、分布情况、热点变化等。

2. 结果

2.1 文献总量

2014-2023 年前列腺癌与 NK 细胞相关中文文献发表量 166 篇，英文文献发表量为 380 篇。中文文献和英文文献的发表量总体呈上升趋势，中文文献增长缓慢，英文文献发表量波动幅度较大，但近四年来发表量均超过 40 篇。其中 22 年的发文量最高，为 81 篇。见图 1。

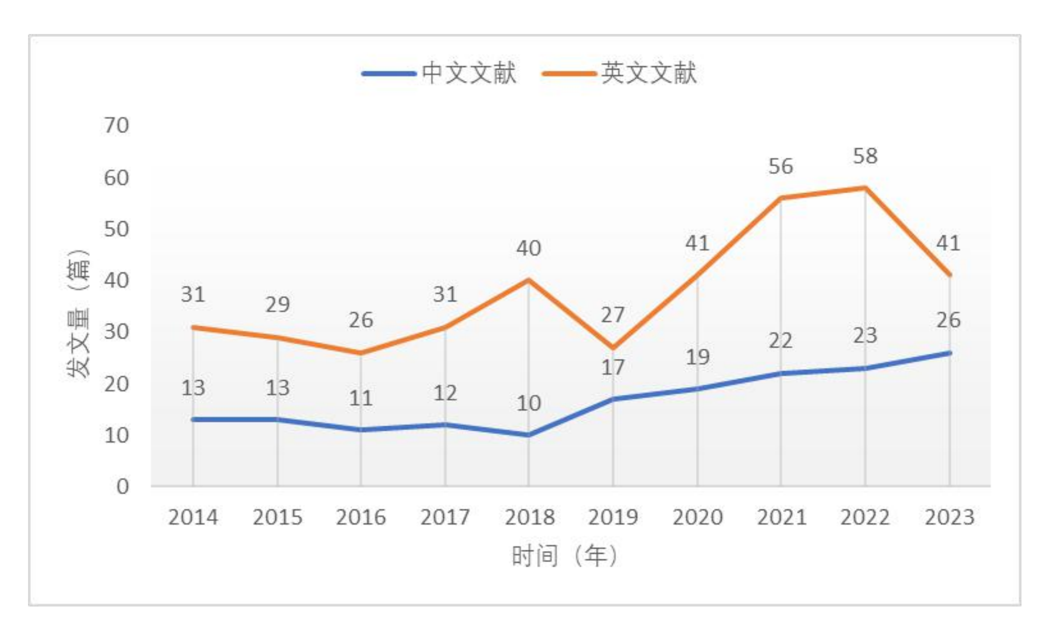
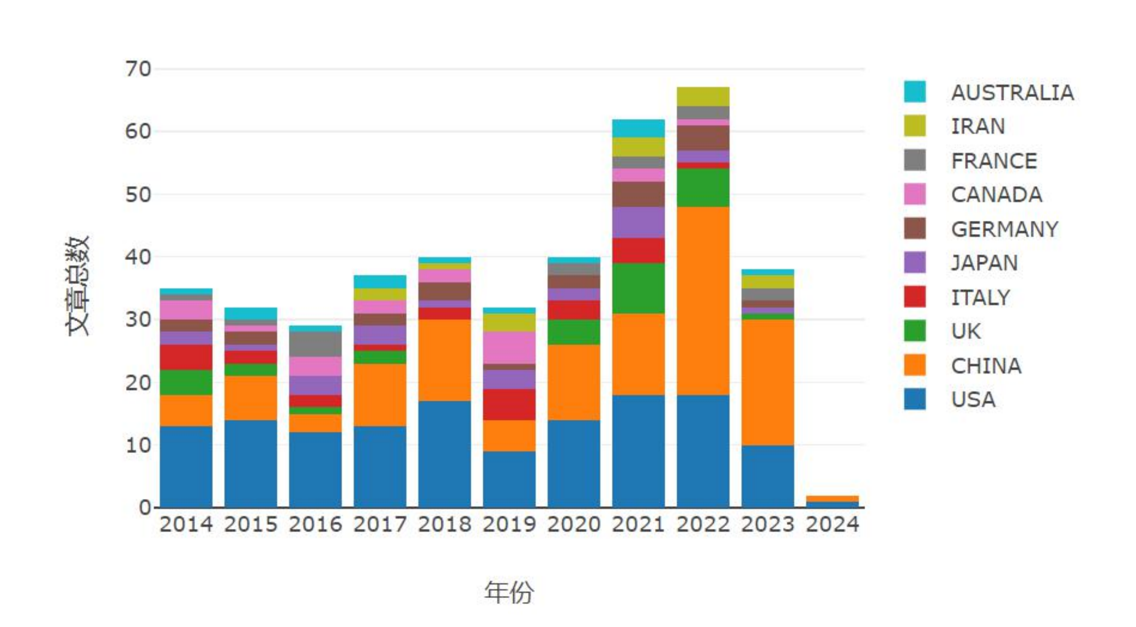


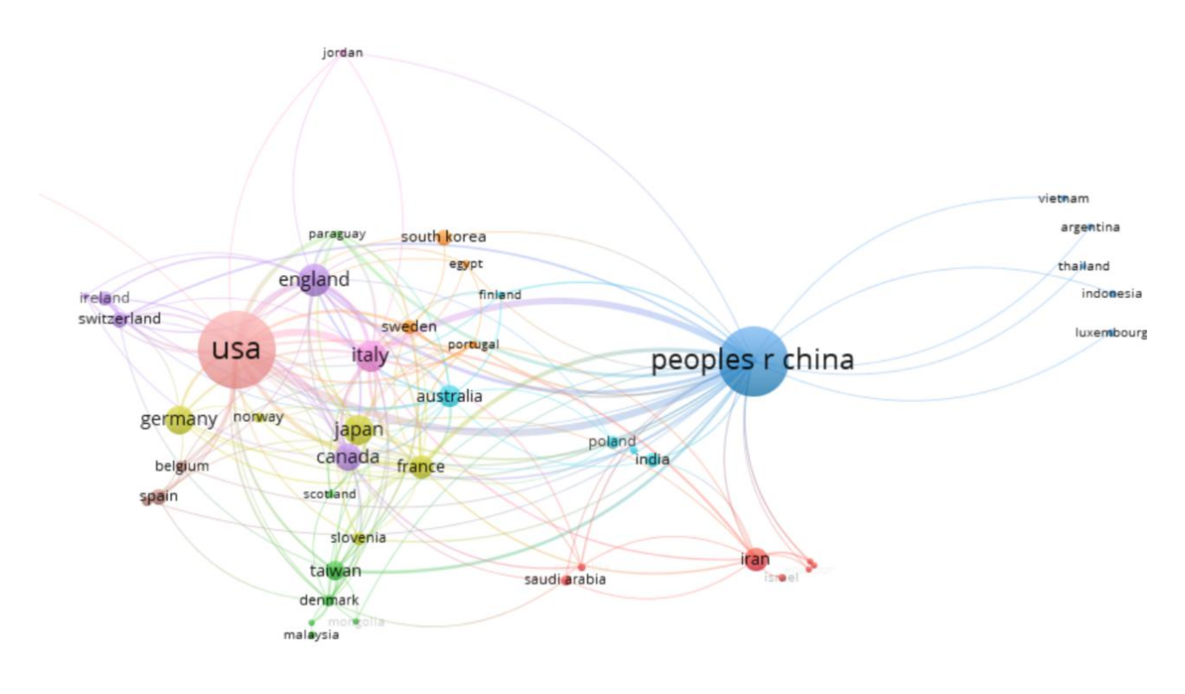
图 1 2014-2023 年文献发文量年度变化

2.2 国家网络分析

参与相关研究的国家共计 57 个，发文量前三的国家为美国（139 篇，34.9%）、中国（111

篇，27.9%）、英国（27 篇，6.8%）;该领域中心性居于前三位的国家分别是美国（0.47）、中国（0.23）、伊朗（0.15）。运行 VOS viewer 将频次阈值设置为 1，创建国家合作关系网络图（图 2A 和 2B），节点的大小，连线的强度表示元素的引用次数；颜色代表集群。图中共计 47 个节点，共同组成 13 个集群，180 个链接，总链接强度为 573。有国家网络图可知，美国与中国是进行相关研究的主要国家，且合作关系紧密。欧洲国家英国、法国等，北美洲国家美国等和亚洲国家中国等相互之间保持密切的合作关系，也有一些国家例如泰国、卢森堡以及一些南美洲国家等在该领域研究上合作较少。在发文量前十的国家中，4 个来自欧洲，3 个来自亚洲，2 个来自北美，1 个来自澳洲，由此可见该领域研究较为活跃的国家为亚洲、欧洲和北美洲，而南美洲和非洲科研能力相对较弱。





A：中文文献 B：英文文献

图 2 国家网络

2.3 机构网络分析

根据机构网络分析，该领域发表中文文献的机构分别 125 所，发表英文文献的机构有 821 所。其中中文文献发表量排名前三的机构是山东大学（10 篇）、郑州大学（10 篇）、安徽医科大学（7 篇）；英文文献发表文献量排名前三的机构分别是 NIH National Cancer Institute(29 篇)，UTMD Anderson Cancer Center(25 篇)，Memorial Sloan Kettering Cancer Center(18 篇)；该领域中心性居于前三位的机构分别是 UNICANCER(0.24)、Cleveland Clinic Foundation(0.20)、University of Texas System(0.14)。由合作关系图可知，大学是该领域主要研究力量，拥有极高的科研水平和科研活力。此外，中文文献的发表机构相相互之间合作较少；而英文文献的发表机构之间的合作关系非常紧密。美国的机构与在世界范围内有较强的影响力，与多个国家合作密切，合作范围最广。

CiteSpace, v. 6.3.R1 (64-bit) Basic
November 10, 2024, 9:25:29 PM CST
CNKI: C:\Users\蒋玲珑\Desktop\CNKI\data
Timespan: 2014-2024 (Slice Length=1)
Selection Criteria: g-index (k=25), LRF=2.5, L/N=10, LBY=5, e=1.0
Network: N=126, E=58 (Density=0.0074)
Nodes Labeled: 1.0%
Pruning: None
Excluded:

广州医科大学
吉林大学
兰州大学
广西医科大学
华中科技大学
浙江理工大学
天津医科大学
华东师范大学
山东大学
中南大学
安徽医科大学
郑州大学
陆军军医大学
南方医科大学
苏州大学
河北医科大学
同济大学
上海市同仁医院
同济大学附属第十人民医院
上海交通大学医学院附属第九人民医院泌尿外科
复旦大学附属中山医院青浦分院泌尿外科
上海市浦东新区公利医院泌尿外科、男科学部
右江民族医学院附属医院小儿外科
右江民族医学院
右江民族医学院护理学院
右江民族医学院研究生学院
海军军医大学
中国人民解放军海军军医大学
吉林省前卫医院
吉林大学白求恩医学部
长春中医药大学
华中科技大学同济医学院附属同济医院
武汉大学人民医院肿瘤科
中国医学科学院
内蒙古自治区人民医院肿瘤研究所
北京协和医学院
清华大学医学部
北京亦科诺生物科技有限公司
内蒙古建筑职业技术学院公共课教学部
北京协和医学院中国医学科学院
内蒙古自治区人民医院腹部肿瘤外科
武警内蒙古自治区总队医院普外科
内蒙古医科大学

CiteSpace

A

CiteSpace, v. 6.3.R1 (64-bit) Basic
November 11, 2024, 1:59:39 PM CST
WoS: C:\Users\蒋玲珑\Desktop\WOS\data
Timespan: 2014-2023 (Slice Length=1)
Selection Criteria: g-index (k=25), LRF=2.5, L/N=10, LBY=5, e=1.0
Network: N=247, E=579 (Density=0.0191)
Largest 3 CCs: 153 (61%)
Nodes Labeled: 1.0%
Pruning: None
Excluded:

Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust
Northwestern University
University of Illinois Chicago Hospital
University of Illinois Chicago
University of London
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
King's College London
Feinberg School of Medicine
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center
University of Illinois System
Harvard University
University of California San Francisco
Helmholtz Association
University of Queensland
University of California System
German Cancer Research Center (DKFZ)
Harvard T.H. Chan School of Public Health
National Institutes of Health (NIH) - USA
Ruprecht Karls University Heidelberg
Walter & Eliza Hall Institute
Cleveland Clinic Foundation
Duke University
Cedars Sinai Medical Center
University of Texas System
Johns Hopkins University
Medical University of South Carolina
UTMD Anderson Cancer Center
Case Western Reserve University
AUSL di Bologna
University of Foggia
NIH National Cancer Institute (NCI)
University of Washington Seattle
University of Bologna
Cornell University
Central South University
Universita di Modena e Reggio Emilia
Children's National Health System
Azienda Ospedaliera di Perugia
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)
University of Alabama Birmingham
University System of Ohio
Institut Paoli-Calmette (IPC)
University of Perugia
Zhengzhou University
Assistance Publique Hopitaux Paris (APHP)
Sun Yat Sen University
University of Alabama System
Queen Mary University London
Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (Inserm)
Peking University
University of Washington
Shanxi Medical University
Peking Union Medical College
UNICANCER
University of Genoa
Chinese Academy of Medical Sciences - Peking Union Medical College
Aix-Marseille Universite
Cancer Institute & Hospital - CAMS
Universite Claude Bernard Lyon 1
Aston University
University of Rochester

CiteSpace

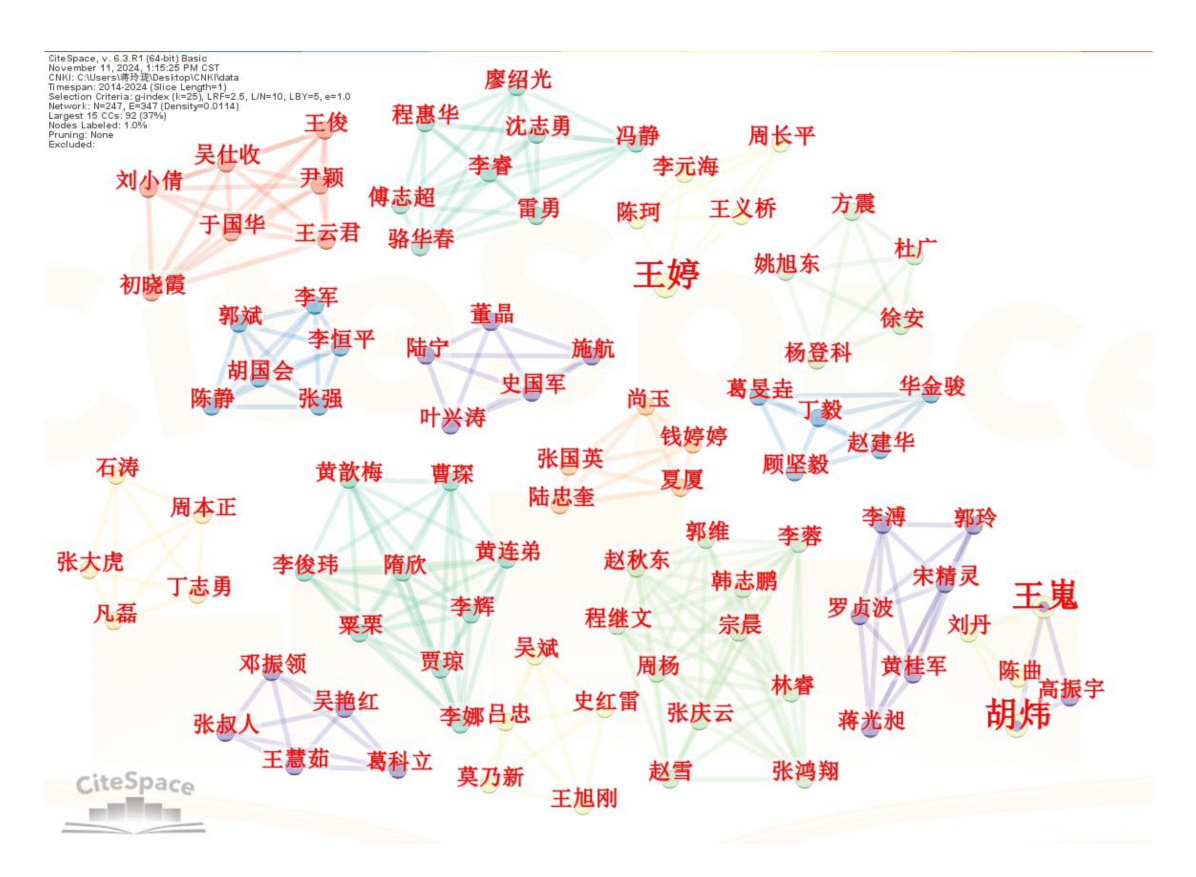
B

A：中文文献 B：英文文献

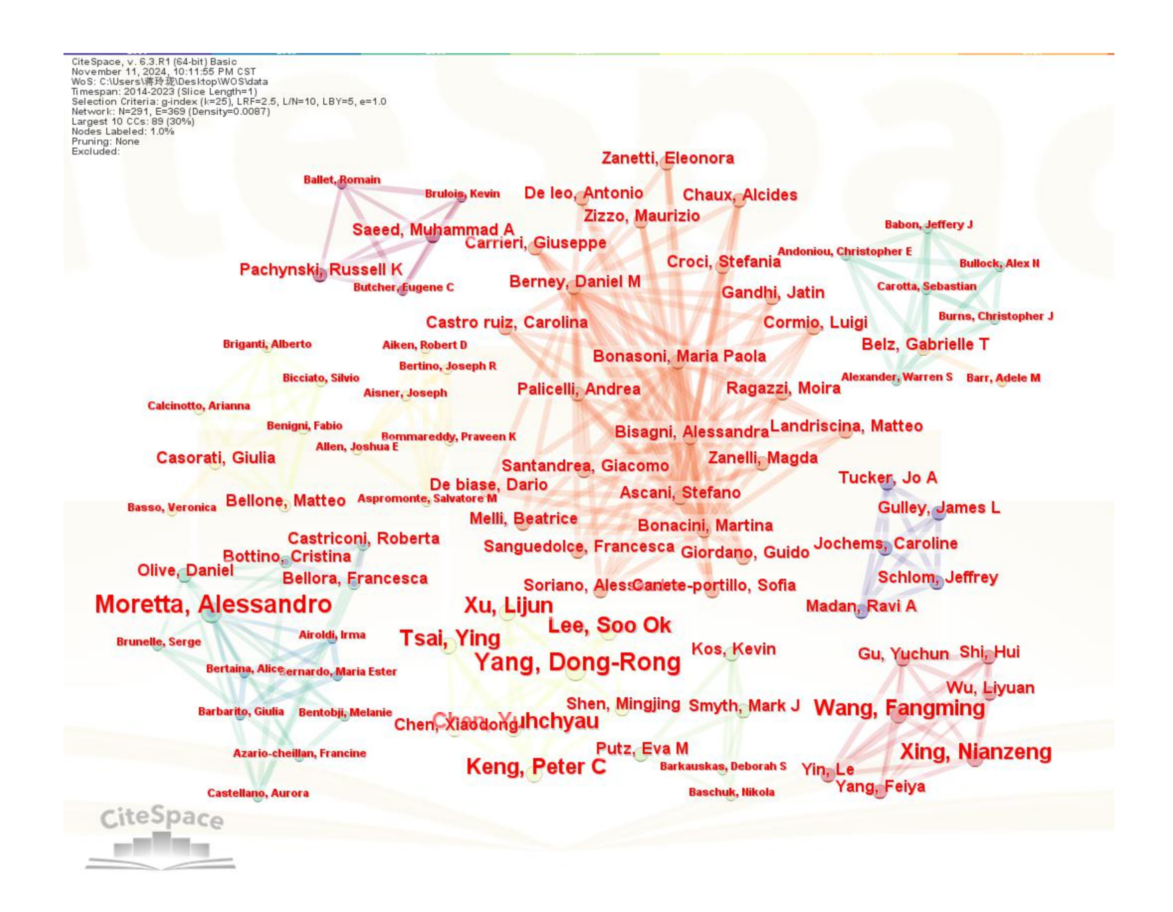
图 3 中、英文文献机构网络

2.4 作者网络分析

通过 CiteSpace 生成作者共现图（图 4），可见中文文献图谱 N=247，E=347，说明 2014-2023 年之间，该领域共有 247 名作者发表了文章，各个作者合作了 347 次，其中发文量排前三的作者是王婷、高维实、王敬伟为 2 篇。英文文献图谱 N=291，E=369，共有 291 名作者之间有合作关系，合作了 369 次。合作关系如图 4 根据检索出的文献，相关领域的发表英文文献的作者共有 2685 人。其中发表文献量排名前 3 的作者为 Moretta, Alessandro (4 篇)，Dongrong Yang (4 篇)， Chen, Yuhchyau (3 篇)。中文文献作者之间的合作明显少于英文文献作者。



A



B

A：中文文献 B：英文文献

图 4 作者网络

2.5 关键词热点分析

2.6.1 关键词共现分析 按照词频对关键词进行统计，如表 1 所示。除去检索词，中文文献前三位高频关键词为巨噬细胞、细胞增殖、细胞凋亡；英文文献前三位高频关键词为 dendritic cells、immunotherapy 和 tumor microenvironment。高频词共现图如图 5 所示。

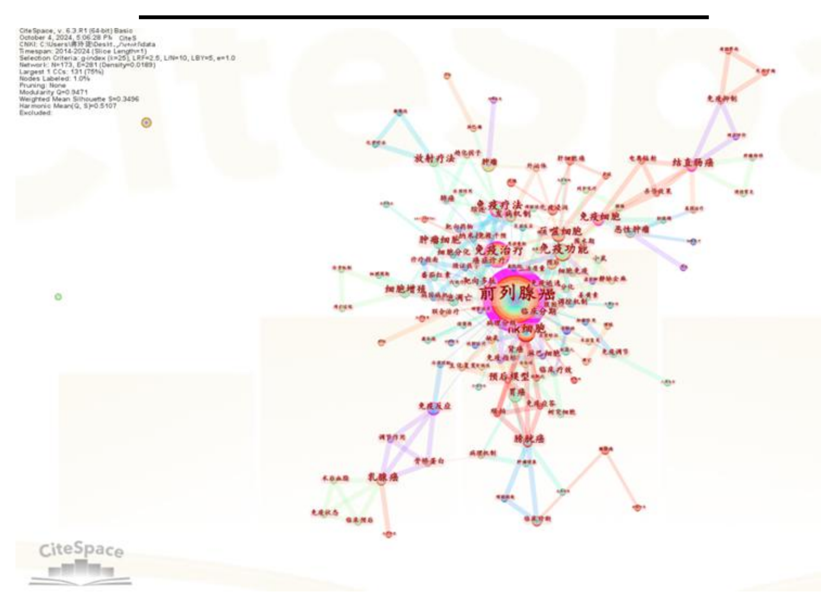
2.6.2 关键词聚类分析 对纳入关键词进行聚类分析，如图 6 所示。中文文献共形成 7 个聚类（Q=0.6496，S=0.9238）；英文文献共形成 9 个聚类（Q=0.3987，S=0.7335）。中文文献聚类图代表性关键词为 NK 细胞增殖、机体对肿瘤细胞产生的免疫应答；英文文献聚类图代表性关键词为刺激 NK 细胞增殖与激活的细胞因子、肿瘤微环境对 NK 细胞的作用。该领域研究的热点关键词为 NK 细胞的代谢调控、NK 细胞与其他免疫细胞的相互结合、NK 细胞的异体移植。时间线图可以直观地展现各聚类发展的时间跨度和研究进展，如图 7 所示。由图可知，2015 年，前列腺癌的病理机制成为被关注的研究对象；2017 年，前列腺癌免疫疗法的相关研究逐渐增加，如何提高 NK 细胞的免疫治疗效果成为该领域的研究重点；2020 年起，提高 NK 细胞细胞毒性成为研究热点，同时，免疫检查点的抑制和生物标记物的应用也受到

大量关注。

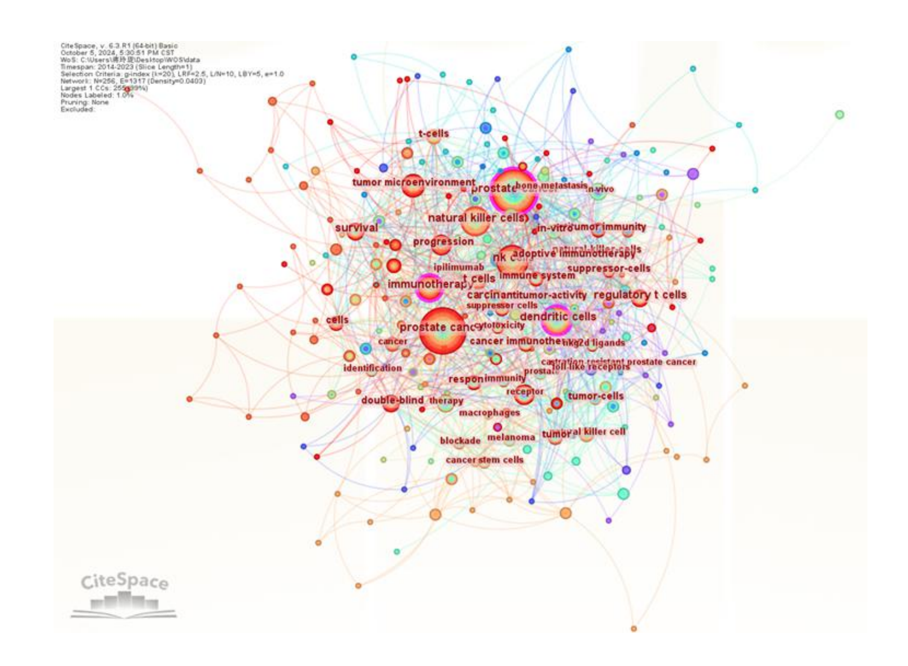
表 1 中、英文文献排名前 8 的关键词

排序	关键词	频次	中心性
1	前列腺癌	64	0.94
2	免疫治疗	14	0.12
3	NK 细胞	11	0.1
4	免疫功能	9	0.06
5	免疫细胞	5	0.19
6	恶性肿瘤	5	0.05
7	免疫疗法	4	0.1
8	巨噬细胞	4	0.04

排序	关键词	频次	中心性
1	Prostate cancer	96	0.08
2	NK cells	76	0.07
3	Dendritic cells	34	0.11
4	Immunotherapy	33	0.13
5	Tumor microenvironment	30	0.08
6	Regulatory T cells	30	0.09
7	T cells	29	0.09
8	Cancer immunotherapy	20	0.04



A



B

A：中文文献 B：英文文献

图 5 中、英文文献关键词网络图

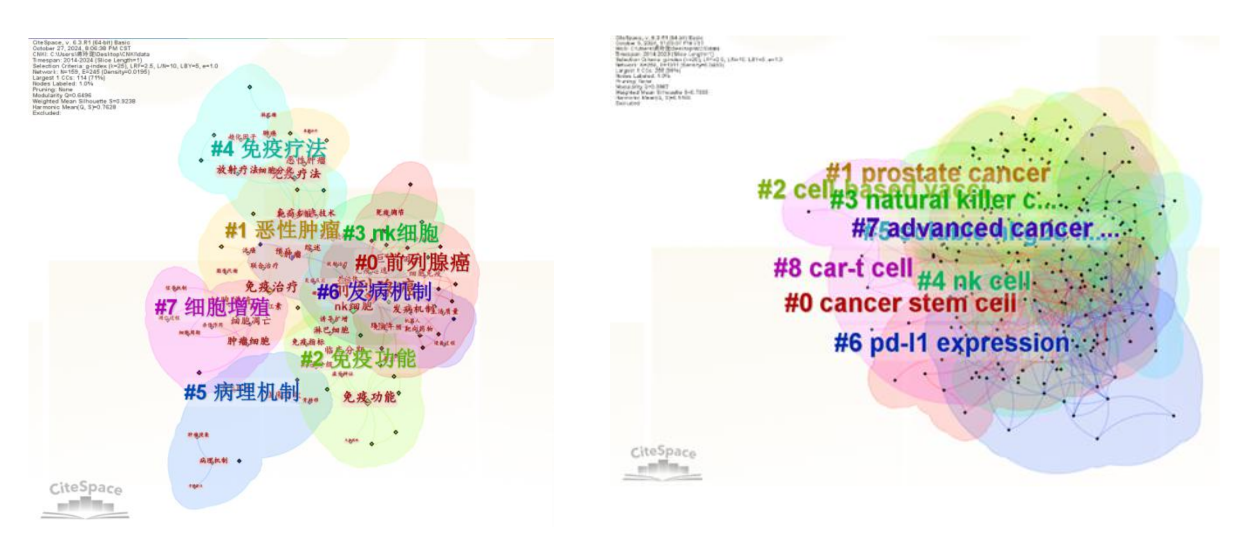
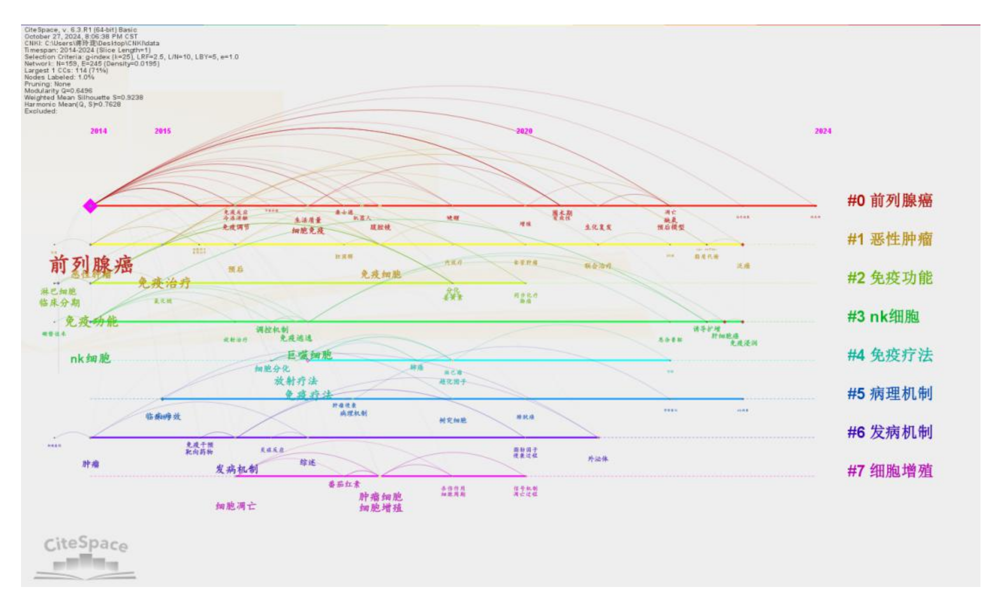


图 6 高频关键词聚类图



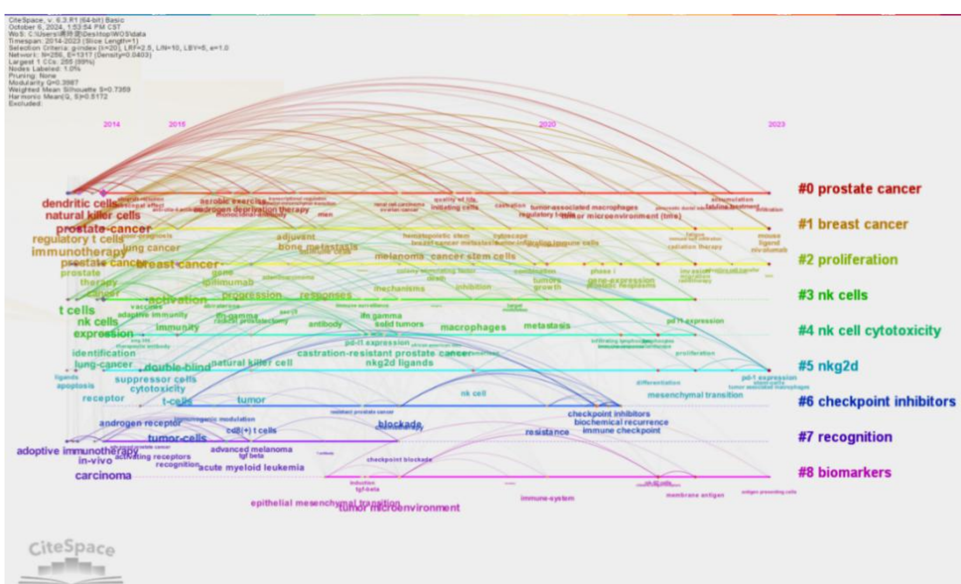


图 7 高频关键词聚类时间线图

2.6 研究趋势分析

运行 CiteSpace，在关键词聚类的基础上通过“Burst”获得突显词。除去检索词，肿瘤细胞识别、抑制免疫逃逸、NK 细胞联合治疗等成为高频关键词。此外，近十年来，人们对于 NK 细胞对于前列腺癌治疗的研究方向的趋势为 NK 细胞对肿瘤细胞的杀伤和抑制——NK 细胞的异体移植——NK 细胞与其他免疫细胞的相互作用，如何提高 NK 细胞的靶向性和杀伤效果是该领域的治疗重点。

Top 15 Keywords with the Strongest Citation Bursts

Keywords	Year	Strength	Begin	End	2014 - 2023
metastatic melanoma	2014	3.39	**2014**	2015	
innate immunity	2014	2.65	**2014**	2015	
in-vivo	2014	2.25	**2014**	2019	
antitumor-activity	2014	1.9	**2014**	2018	
natural-killer-cells	2014	2.28	**2015**	2018	
recognition	2015	2.21	**2015**	2016	
tumor-cells	2015	2.21	**2015**	2016	
radical prostatectomy	2016	2.12	**2016**	2019	
bone metastasis	2017	2.08	**2017**	2019	
t-cells	2015	2.8	**2018**	2020	
ifn gamma	2018	2.48	**2018**	2019	
solid tumors	2018	2.09	**2018**	2019	
suppressor-cells	2016	2.44	**2019**	2021	
macrophages	2019	2.22	**2019**	2021	
cancer	2014	1.99	**2020**	2023	


Top 15 Keywords with the Strongest Citation Bursts

Keywords	Year	Strength	Begin	End	2014 - 2024
免疫反应	2014	1.16	**2014**	2017	
淋巴细胞	2014	1.15	**2014**	2015	
免疫功能	2014	0.3	**2014**	2015	
冷冻消融	2016	1.01	**2016**	2017	
免疫逃逸	2017	0.82	**2017**	2018	
生活质量	2017	0.77	**2017**	2019	
细胞凋亡	2016	0.71	**2018**	2019	
抗肿瘤	2019	0.81	**2019**	2021	
放射疗法	2017	0.81	**2019**	2020	
增殖	2020	0.83	**2020**	2022	
免疫细胞	2018	0.69	**2020**	2022	
联合治疗	2021	0.99	**2021**	2022	
外泌体	2021	0.99	**2021**	2022	
生化复发	2021	0.99	**2021**	2022	
巨噬细胞	2017	1.09	**2022**	2024	

图 8 关键词突现图

3 讨论

3.1 国内外研究情况

根据对近十年来 NK 细胞治疗前列腺癌的中英文论文统计。从发文量上看，国内外对于 NK 细胞治疗前列腺癌相关领域的研究均处于上升趋势。通过分析各国近年来的发文量比例，可以观察到中国在 NK 细胞治疗前列腺癌领域的英文文献发表量显著增加。这一趋势表明，中国正逐渐在该国际研究领域崭露头角。从发文作者和机构来看，表明发表中文文献作者与机构之间合作较少，而英文文献的作者机构之间已经形成了密切的合作关系，各个国家之间也达成了较为密切的合作关系。从关键词分析，近年相关领域的关注点为如何抑制肿瘤细胞的免疫逃逸，如何增强 NK 细胞的活性和靶向性。

3.2 瓶颈与挑战

自然杀伤（NK）细胞治疗前列腺癌是一种具有巨大潜力的免疫疗法，但其在临床应用中仍面临一系列挑战和瓶颈。肿瘤微环境（TME）是影响 NK 细胞的活性和肿瘤浸润能力的主要障碍之一。TME 中的免疫抑制分子（如前列腺 E_2）、免疫抑制性细胞（如 CD4CD25 调节性 T 细胞（Tregs）、髓源性抑制细胞（MDSC））和不利环境因素（如低氧、低 pH、代谢废物积累）等能够削弱 NK 细胞的活性，导致其功能下降，甚至进入耗竭状态[7-9]。

根据关键词分析，发现对 TME 影响 NK 细胞的研究中对微环境中的巨噬细胞（TAM）和 Tregs 关注较多。在免疫治疗中，TME 中的巨噬细胞在肿瘤细胞免疫逃逸的过程中起至关重要的作用。研究表明，TAM 所分泌的 TGF-β（Transforming Growth Factor Beta，转化生长因子β）具有诱导 NK 细胞功能障碍的能力[10-11]。此外，TAM 还可以分泌具有募集 Tregs 到 TME 能力的免疫抑制趋化因子配体，如 CCL5（Chemokine（C-C motif）Ligand 5，C-C 基序趋化因子配体 5）[12]。Tregs 亦可通过 TGF-β转导途径，抑制 NK 细胞的增殖和活性并抑制期其分泌干扰素 γ 和其他炎症细胞因子[13-14]。

获取足够数量和质量的 NK 细胞用于治疗也是一个挑战，特别是在异体 NK 细胞治疗中，需要确保 NK 细胞的安全性和有效性[15]。设计有效的临床试验来评估 NK 细胞治疗的安全性

和有效性，以及探索 NK 细胞与其他治疗方法的联合应用[16]，是推动 NK 细胞治疗向前发展的关键步骤。尽管存在这些挑战，研究人员正在积极探索多种策略，包括改进细胞培养和扩增技术，如利用 CD16 抗体联合 rhIL-2（Recombinant Human Interleukin，重组人白细胞介素）、rhIL-12、rhIL-15、rhIL-18 和 rhIL-21 五种细胞因子联合培养，可有效诱导外周血单个核细胞转化为 NK 细胞[17]；用诱导多功能干细胞来源的 NK 细胞，使其具有更高的增殖能力且更容易进行工程化[18]；研究新的免疫检查点突破口，如脂质代谢物 LysoPS（phosphatidylserine, PS，溶血磷脂酰丝氨酸）上的 GPR34（G Protein-Coupled Receptor，G 蛋白偶联受体）[19]；设计新的 NK 细胞靶向策略，如嵌合抗原受体 CAR-NK（Chimeric Antigen Receptor Natural Killer cells，嵌合抗原受体自然杀伤细胞）细胞疗法[20]，以期克服这些瓶颈，提高 NK 细胞治疗前列腺癌的疗效。

综上所述，采用可视化方法对 NK 细胞治疗前列腺癌领域的研究热点和研究趋势进行分析。尽管该领域的研究成果显著，但值得注意的是，研究尚未确定稳定的大规模方向。因此，这要求研究人员注重各个国家和机构之间的相互合作。随着研究的逐步深入，研究人员已经探索出多种提高 NK 细胞治疗效果的方法，且部分已经在临床阶段取得了一定的积极成果。表明采用 NK 细胞对前列腺癌的治疗具有重大意义，逐步成为癌症治疗重点研究趋势。

参考文献：

[1] SIEGEL RL, GIAQUINTO AN, JEMAL A. Cancer statistics, 2024[J]. CA Cancer J Clin,2024,74(1):12-49.

[2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, LAVERSANNE M, SOERJOMATARAM I, JEMAL A, BRAY F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin,2021,71(3):209-249.

[3] RUAN X, ZHANG N, WANG D, HUANG J, HUANG J, HUANG D, CHUN TTS, HO BSH, NG AT, TSU JH, ZHAN Y, NA R. The Impact of Prostate-Specific Antigen Screening on Prostate Cancer Incidence and Mortality in China: 13-Year Prospective Population-Based Cohort Study[J]. JMIR Public Health Surveill,2024,10:e47161.

[4] HIGANO CS, SCHELLHAMMER PF, SMALL EJ, BURCH PA, NEMUNAITIS J, YUH L, PROVOST N, FROHLICH MW. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer[J]. Cancer,2009,115(16):3670-9.

[5] LIU S, GALAT V, GALAT Y, LEE YKA, WAINWRIGHT D, WU J. NK cell-based cancer immunotherapy: from basic biology to clinical development[J]. J Hematol Oncol,2021,14(1):7.

[6] ABEL AM, YANG C, THAKAR MS, MALARKANNAN S. Natural Killer Cells: Development, Maturation, and Clinical Utilization[J]. Front Immunol,2018,9:1869.

[7] JIA H, YANG H, XIONG H, LUO KQ. NK cell exhaustion in the tumor microenvironment[J].

Front Immunol,2023,14:1303605.

[8] ZHENG X, QIAN Y, FU B, JIAO D, JIANG Y, CHEN P, SHEN Y, ZHANG H, SUN R, TIAN Z, WEI H. Mitochondrial fragmentation limits NK cell-based tumor immunosurveillance[J]. Nat Immunol,2019,20(12):1656-1667.

[9] TERRÉN I, ORRANTIA A, VITALLÉ J, ZENARRUZABEITIA O, BORREGO F. NK Cell Metabolism and Tumor Microenvironment[J]. Front Immunol,2019,10:2278.

[10] KRNETA T, GILLGRASS A, POZNANSKI S, CHEW M, LEE AJ, KOLB M, ET AL. M2-polarized and tumor-associated macrophages alter NK cell phenotype and function in a contact-dependent manner[J]. J Leukoc Biol,2007,101(1):285–95.

[11] NUÑEZ SY, ZIBLAT A, SECCHIARI F, TORRES NI, SIERRA JM, RAFFO IRAOLAGOITIA XL, ET AL. Human M2 macrophages limit NK cell effector functions through secretion of TGF-β and engagement of CD85j[J]. J Immunol ,2018,200(3):1008–15.

[12] NOY R, POLLARD JW. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy[J]. Immunity,2014,41(1):49–61.

[13] GHIRINGHELLI F, MÉNARD C, TERME M, FLAMENT C, TAIEB J, CHAPUT N, ET AL. CD4+ CD25+ regulatory T cells inhibit natural killer cell functions in a transforming growth factor–β–dependent manner[J]. J Exp Med,2005,202(8):1075–85..

[14] GHIRINGHELLI F, MÉNARD C, MARTIN F, ZITVOGEL L. The role of regulatory T cells in the control of natural killer cells: relevance during tumor progression[J]. Immunol Rev,2006,214(1):229–38.

[15] KNORR DA, NI Z, HERMANSON D, HEXUM MK, BENDZICK L, COOPER LJ, LEE DA, KAUFMAN DS. Clinical-scale derivation of natural killer cells from human pluripotent stem cells for cancer therapy[J]. Stem Cells Transl Med,2013,2(4):274-83.

[16] WANG F, WU L, YIN L, SHI H, GU Y, XING N. Combined treatment with anti-PSMA CAR NK-92 cell and anti-PD-L1 monoclonal antibody enhances the antitumour efficacy against castration-resistant prostate cancer[J]. Clin Transl Med,2022,12(6):e901.

[17] 张红,吴昊,姜磊,鲁晓晴.人 NK 细胞的体外扩增及其基因表达通路的研究[J].精准医学杂志,2022,37(2):170-174.

[18] FANG F, XIE S, CHEN M, LI Y, YUE J, MA J, SHU X, HE Y, XIAO W, TIAN Z. Advances in NK cell production[J]. Cell Mol Immunol,2022,19(4):460-481.

[19] YAN J, ZHANG C, XU Y, HUANG Z, YE Q, QIAN X, ZHU L, HUANG G, WANG X, JIANG W, ZHOU R. GPR34 is a metabolic immune checkpoint for ILC1-mediated antitumor immunity[J]. Nat Immunol,2024,25(11):2057-2067..

[20] GONG Y, KLEIN WOLTERINK RGJ, WANG J, BOS GMJ, GERMERAAD WTV. Chimeric antigen receptor natural killer (CAR-NK) cell design and engineering for cancer therapy[J]. J Hematol Oncol,2021,14(1):73.